

SICI-GISE commuNity Campania survey doNna TAVI (INCANTA): outcome perioperatorio e a breve termine della procedura di impianto transcatetere di valvola aortica nelle donne

Tiziana Attisano¹, Angelo Silverio¹, Emilio Di Lorenzo², Tullio Tesorio³,
Domenico Di Girolamo⁴, Paolo Golino⁵, Arturo Giordano⁶, Giuseppe Valva⁷,
Giovanni Esposito⁸, Maurizio Cappelli Bigazzi⁹, Carlo Briguori¹⁰, Ida Monteforte¹¹,
Giovanni Dialetto¹², Paolo Rubino¹³, Francesco Vigorito¹,
Pietro Giudice¹, Ciro Mauro¹⁴,

a nome di Campania SICI-GISE TAVI Community (vedi Appendice)

¹Cardiologia Interventistica, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

²U.O. Cardiologia Interventistica, AORN G. Moscati, Avellino

³Servizio di Emodinamica, Casa di Cura Montevergine, Mercogliano (AV)

⁴Cardiologia Interventistica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

⁵Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, Napoli e A.O. San Sebastiano, Caserta

⁶Reperto di Interventistica Cardiovascolare, Clinica Pineta Grande, Castelvoturno (CE)

⁷Laboratorio di Emodinamica, Casa di Cura San Michele, Maddaloni (CE)

⁸Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli

⁹Dipartimento di Scienze Toraciche, Seconda Università degli Studi, Napoli

¹⁰Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Clinica Mediterranea, Napoli

¹¹Cardiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

¹²Cardiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

¹³Emodinamica-UTIC, Presidio Ospedaliero IOS Pomigliano d'Arco, Napoli

¹⁴Dipartimento Cardiovascolare, AORN A. Cardarelli, Napoli

Background. Nowadays the prognostic role of gender as a relevant factor after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is still unfair, since available data in the literature are few and uneven. The aim of this survey was to collect acute and 30-day safety and efficacy clinical data in high- and intermediate-risk women, who underwent TAVI with new-generation devices, in the Campania Region.

Methods. All medium and high-volume TAVI centers in Campania have been invited to fulfill an online, ad-hoc questionnaire, collecting pre-, peri- and post-procedural data concerning female patients, treated between January and December 2016.

Results. 331 women (representing the 61% of the overall population treated; mean age 83 ± 7 years) underwent TAVI in the participating Campania centers. Age >80 years (72%), high surgical risk score (63%) and frailty (55%) were found to be the top three reasons for the TAVI choice. Overall, 95% of the procedures were performed by transfemoral approach with local anesthesia; the remaining 5% (16 cases) were conducted via transapical (14, 4%) and transaortic (2, 1%) accesses, under general anesthesia. Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) and Medtronic Evolut R (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) were the most frequently implanted valves (146, 44% and 132, 43%, respectively). The questioned Centers reported a mean length of hospital stay of 5.5 ± 1.1 days, 1.6 ± 0.37 of which in a cardiac care unit. The most prevalent in-hospital complication was pacemaker implantation (15%), followed by life-threatening vascular complications (3%). The 30-day VARC-2 composite endpoint occurred in 7% of cases, all-cause death in 4%, and stroke in 1%.

Conclusions. This survey, the first representative of women undergoing TAVI in Campania, appears to confirm the good safety and efficacy profile of this procedure, also in the high- and intermediate-risk

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Tiziana Attisano Cardiologia Interventistica,
A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Largo Città di Ippocrate, 84131 Salerno
e-mail: tiziana.attisano@gmail.com

settings, probably favored by a prevalent use of new-generation devices and a low rate prevalence of significant patient comorbidities.

Key words. Gender; Severe aortic stenosis; Transcatheter aortic valve implantation; Women.

G Ital Cardiol 2017;18(6 Suppl 1):275-325

INTRODUZIONE

Nonostante molteplici studi abbiano chiaramente dimostrato una maggiore mortalità dopo intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica nelle donne, le differenze nell'outcome clinico dopo sostituzione valvolare aortica percutanea legate al sesso non sono ancora state pienamente analizzate^{1,2}.

Attualmente, le donne rappresentano più del 50% dei pazienti sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI)¹. In considerazione della maggior aspettativa di vita propria del genere femminile, tale percentuale è ragionevolmente destinata ad aumentare in futuro. La maggior parte dei dati attualmente disponibili sulla TAVI riguarda pazienti ad alto rischio e/o inoperabili, ugualmente distribuiti tra i due sessi²⁻⁴.

Nonostante studi precedenti non abbiano riportato differenze statisticamente significative legate al sesso in termini di morte e di complicanze procedurali legate alla TAVI, in tempi più recenti il genere femminile è stato associato ad un maggiore recupero della funzione ventricolare sinistra e una minore mortalità a 1 anno dopo TAVI rispetto a quello maschile^{1,5}. Comunque, le donne presentano più frequentemente complicanze vascolari ed emorragiche, probabilmente in ragione del minor indice di massa corporea, del minore diametro delle arterie femorali e della più elevata incidenza di malattia renale cronica⁵.

La recente disponibilità di dispositivi di ultima generazione e l'estensione delle indicazioni a pazienti a rischio intermedio possono essere portatrici di particolari benefici nel sesso femminile. La survey INCANTA (SICI-GISE Community Campania Survey Donna TAVI) è stata disegnata per dimostrare tale ipotesi, osservando l'outcome acuto e a 30 giorni nelle donne sottoposte a TAVI nella nostra regione, la Campania, nell'ultimo anno.

MATERIALI E METODI

Abbiamo elaborato un questionario a risposta multipla per la comunicazione dei dati clinici pertinenti lo studio, includendo le caratteristiche della popolazione dello studio al basale, la valutazione del rischio chirurgico e dei principali criteri di esclusione per l'intervento chirurgico, la terapia antitrombotica alla dimissione e l'outcome a 30 giorni. Il questionario è stato conferito a tutti i centri a medio-alto volume della Campania, per la raccolta dei dati relativi al trattamento mediante TAVI di pazienti donne con stenosi aortica severa sintomatica nel corso dell'anno solare 2016. Quali complicanze intraoperatorie sono state elencate quelle vascolari ed i sanguinamenti pericolosi per la vita, l'impianto di pacemaker, la necessità di una chirurgia d'urgenza di salvataggio o di impianto di TAVI in TAVI. In accordo con la definizione del Valve Academic Research Consortium (VARC)-2, abbiamo considerato i seguenti endpoint a 30 giorni: ictus, morte per tutte le cause e un endpoint composito di morte, ictus, complicanze vascolari mag-

giori, sanguinamenti pericolosi per la vita, insufficienza renale acuta stadio 2 o 3, ostruzione coronarica, ripetute procedure legate a disfunzione della protesi valvolare.

RISULTATI

Da gennaio a dicembre 2016, 331 donne, rappresentanti il 61% della popolazione totale trattata, sono state sottoposte a TAVI presso i 13 centri partecipanti. Le caratteristiche cliniche e demografiche di base della popolazione sono elencate in Tabella 1.

L'età media delle donne arruolate in questa survey è stata di 83 ± 7 anni. Lo EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) preprocedura è stato <10 , compreso tra 10 e 20 e >20 nel 21%, 46% e 33% dei casi, rispettivamente; l'STS (Society of Thoracic Surgeons) score è stato <4 ,

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della coorte in studio.

N. pazienti	331
Età (anni)	83 ± 7
Iperensione	202 (58%)
Diabete mellito	105 (32%)
Fumatrici	21 (6%)
Pregresso infarto miocardico	49 (15%)
Pregressa PCI	52 (16%)
PCI <30 giorni della TAVI	17 (5%)
PCI durante TAVI	7 (2%)
Pregresso bypass aortocoronarico	17 (5%)
Precedenti interventi su valvola aortica	20 (6%)
Pregressa TAVI	13 (4%)
Pregresso ictus	13 (4%)
Insufficienza renale cronica	105 (35%)
Osteoporosi	76 (26%)
EuroSCORE	
<10	31 (21%)
10-20	191 (46%)
>20	109 (33%)
STS score	
<4	42 (13%)
4-8	141 (40%)
>8	148 (47%)

EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; PCI, procedura coronarica percutanea; STS, Society of Thoracic Surgeons; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

compreso tra 4 e 8 e >8 nel 13%, 40% e 47% dei pazienti, rispettivamente. L'ipertensione è stata la comorbidità di più frequente riscontro (n=202, 58%); meno rappresentati il diabete mellito e l'insufficienza renale cronica (32% e 35% dei casi, rispettivamente); 69 pazienti (21%) avevano avuto una precedente rivascolarizzazione coronarica, con una prevalenza della procedura coronarica percutanea (n=52, 16%) rispetto alla chirurgia (n=17, 5%). Da segnalare che in 49 pazienti era presente in anamnesi un pregresso infarto miocardico (15%).

Incontri routinari dell'Heart Team sono avvenuti nella stragrande maggioranza dei centri (95%), per valutare il rischio chirurgico e la fragilità delle pazienti. Le indicazioni principali alla TAVI sono elencate in Tabella 2. Le principali sono state l'età >80 anni (72%), un elevato rischio chirurgico (63%) e la fragilità clinica (55%). Tutte le pazienti trattate mediante accesso transfemorale (n=315, 95%) hanno ricevuto anestesia locale. Le procedure per via transapicale o per via transaortica sono state eseguite in solo 14 (4%) e 2 (1%) casi, in anestesia generale (Figura 1).

La Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) e la Medtronic Evolut R (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) sono state le valvole impiantate più frequentemente (44% e 43%, rispettivamente); il 6% dei pazienti è stato trattato con la Medtronic CoreValve 31, e il rimanente 7%

ha ricevuto una Portico (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA), una ACURATE-neo (Symetis SA, Ecublens, Svizzera) ed una Lotus (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) (Figura 1). Nella maggior parte dei casi (78%) è stata utilizzata una protesi ≤26 mm.

I centri coinvolti hanno riportato una permanenza ospedaliera media di 5.5 ± 1.1 giorni, 1.6 ± 0.37 dei quali in unità di terapia intensiva cardiologica. La complicanza intraospedaliera più frequente è stata l'impianto di pacemaker (15%), seguita da complicanze vascolari pericolose per la vita nel 3% (Figura 2).

Nonostante una notevole eterogeneità nel tipo di regime antitrombotico prescritto alla dimissione, la duplice terapia antiaggregante è stata quella più frequentemente utilizzata (56%) (Figura 3).

L'endpoint composito VARC-2 si è verificato nel 7% dei casi, la morte per tutte le cause nel 4%, e l'ictus nell'1% (Figura 2).

DISCUSSIONE

Sino ad oggi, la maggior parte dei dati disponibili sulla TAVI riguarda pazienti ad alto rischio o inoperabili, trattati con dispositivi di prima generazione¹.

Nel registro OBSERVANT, tra tutti i pazienti sottoposti a TAVI, le donne hanno presentato una maggiore incidenza di complicanze vascolari e di sanguinamenti che hanno necessitato trasfusioni, ma nessuna differenza nella mortalità a breve termine rispetto agli uomini. In ogni caso, la sostituzione valvolare chirurgica risultava associata ad un aumento della mortalità a 30 giorni⁶. Nel trial PARTNER, che ha arruolato 2559 pazienti ad alto rischio chirurgico o inoperabili affetti da stenosi aortica e randomizzati a TAVI o a sostituzione valvolare chirurgica, il sesso femminile è risultato essere un predittore prognostico negativo per l'intervento chirurgico⁷. Rispetto agli uomini, le donne sottoposte a TAVI hanno presentato più complicanze vascolari (17.3%) e sanguinamenti maggiori (10.5%), verosimilmente per la minor superficie corporea e il ridotto calibro degli accessi vascolari e per influenze ormonali sulla biologia vascolare. Tale dato, comunque, non era associato a un prolungamento dell'ospedalizzazione o a signi-

Tabella 2. Indicazioni all'impianto transcateretere di valvola aortica.

Elevato rischio chirurgico	207 (63%)
Età >80 anni	240 (72%)
Fragilità	180 (55%)
Ipertensione polmonare	96 (30%)
Insufficienza renale cronica/dialisi	80 (25%)
FEVS <30%	73 (23%)
Severa BPCO	68 (21%)
Aorta a porcellana	19 (6%)
Neoplasia attiva	4 (1%)

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

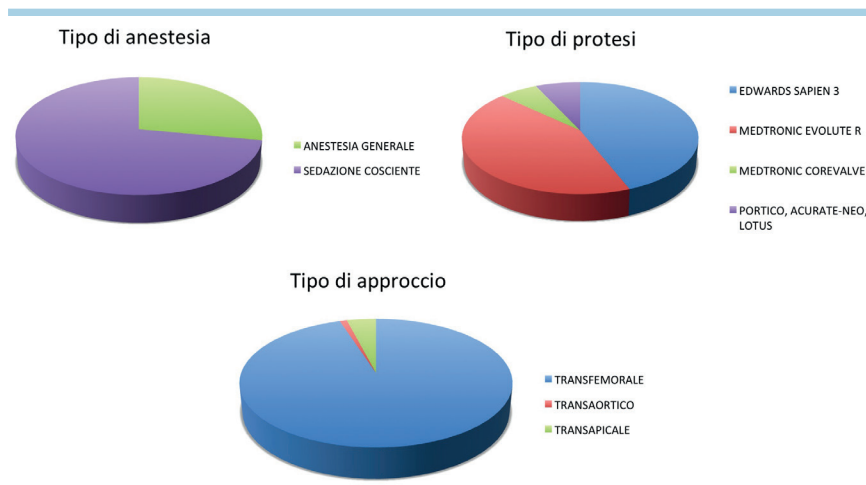


Figura 1. Tipo di anestesia, protesi e accesso nella popolazione in studio.

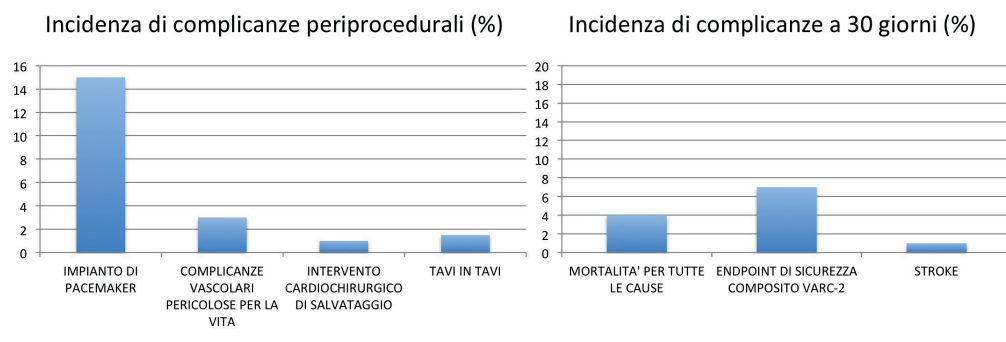


Figura 2. Outcome clinico intraospedaliero e a 30 giorni nella popolazione in studio. TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VARC, Valve Academic Research Consortium.

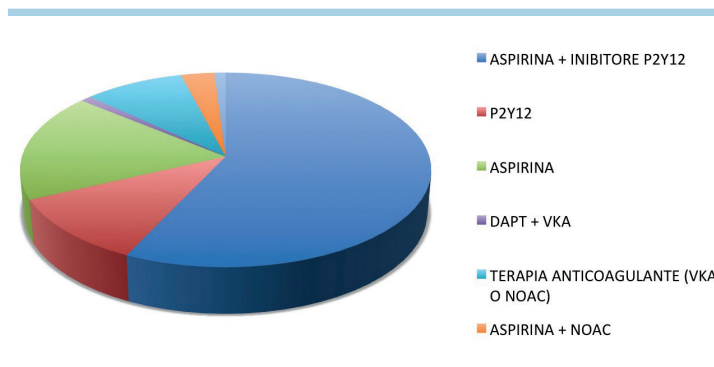


Figura 3. Terapia antitrombotica alla dimissione nella popolazione in studio. DAPT, duplice terapia antiaggregante; NOAC, nuovi anticoagulanti orali; VKA, antagonisti della vitamina K.

ficative differenze nella mortalità a breve termine. Al contrario, la mortalità per tutte le cause ad 1 anno dalla procedura era minore nelle donne rispetto agli uomini (19.0 vs 25.9%; $p < 0.001$). Gli autori hanno ipotizzato che le differenze in termini di mortalità potessero essere legate a un minor carico di comorbidità, a una minore grandezza dell'anulus aortico e a una maggiore frazione di eiezione basale nelle donne⁷⁻⁹.

Più recentemente, una sottoanalisi del trial PARTNER 2A ha confermato questi dati nelle donne a rischio chirurgico intermedio sottoposte a TAVI, con una minore incidenza di morte per tutte le cause, a 2 anni, dopo TAVI transfemorale rispetto alla sostituzione chirurgica (10.8 vs 16.5%; $p = 0.03$): ciò non è stato rilevato invece nella coorte maschile (16.0 vs 17.2%; $p = 0.58$)¹⁰.

Similmente, i nostri dati evidenziano un tasso relativamente basso di comorbidità quali diabete mellito, pregresso infarto miocardico o pregressa rivascolarizzazione coronarica e/o insufficienza renale acuta che, come precedentemente riportato, rappresentano predittori prognostici negativi nei pazienti candidati a TAVI^{5,11}. In questa survey, le complicanze vascolari pericolose per la vita si sono verificate solo in 10 donne (3% della popolazione), probabilmente in ragione di un ampio utilizzo delle valvole di nuova generazione, che sono caratterizzate da un minor diametro dell'introduttore e da un più efficiente sistema di rilascio. Inoltre, nella maggior parte dei casi è stato necessario l'utilizzo di una protesi di piccolo diametro (23-26 mm nel 78%).

Le attuali linee guida raccomandano una valutazione preliminare da parte dell'Heart Team per un adeguato decision-making¹². Nel nostro report, la valutazione dell'Heart Team è stata eseguita nella quasi totalità dei casi. L'età è emersa quale prima indicazione alla scelta della TAVI (72%), seguita dall'alto rischio chirurgico nel 63%. La valutazione del rischio chirurgico è stata eseguita mediante EuroSCORE e STS score, mostrando un rischio di grado moderato-severo nel 79% e nell'87% dei casi rispettivamente, rappresentando ciò un'ulteriore spinta alla scelta della TAVI.

A nostro giudizio, l'utilizzo acritico di questi score di rischio chirurgico è potenzialmente confondente e non dovrebbe sostituire una valutazione clinica olistica. D'altronde, lo EuroSCORE e l'STS score sono stati disegnati per valutare il rischio chirurgico e non quello legato alla TAVI. Poiché, come scritto in precedenza, il sesso femminile è considerato un fattore di rischio aggiuntivo di mortalità chirurgica, è possibile che questi score sovrastimino i rischi della TAVI in pazienti donne candidate a tale procedura^{7,10}. In futuro, avremo bisogno di più accurati score di rischio specifici per la TAVI e per il sesso femminile¹³.

Nel nostro studio è stata osservata una durata dell'ospedalizzazione relativamente breve se paragonata a quella di studi recentemente pubblicati con una simile coorte di pazienti (5.5 ± 1.1 vs 11.8 ± 8 giorni)¹. Riguardo la terapia antitrombotica alla dimissione, è stata osservata una notevole eterogeneità tra i vari centri; ciò riflette, secondo noi, la penuria di evidenze per tale problematica clinica tuttora irrisolta¹⁴.

L'analisi a 30 giorni ha riportato dati incoraggianti in termini di mortalità per tutte le cause, endpoint di sicurezza composito VARC-2 e incidenza di ictus (4%, 7% e 1%, rispettivamente) suggerendo che la TAVI ha ormai un buon profilo di sicurezza quando è eseguita in pazienti donne selezionate in maniera appropriata. A nostro giudizio ci sono tre fattori chiave in tal senso: una crescente abilità degli operatori, l'utilizzo di dispositivi di nuova generazione (che riducono le complicanze vascolari) e l'uso ormai generalizzato dell'approccio transfemorale in anestesia locale.

Riteniamo, infine, che il sesso femminile rappresenti, di per sé, un elemento prognostico favorevole in quest'analisi a 30 giorni.

Conclusioni

Questo studio, il primo riguardante l'outcome della TAVI in pazienti di sesso femminile nella regione Campania, sembra confermare la sicurezza e l'efficacia di questa procedura in pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio. Tali risultati sono probabilmente legati a un prevalente utilizzo dei dispositivi di ultima generazione e a una bassa prevalenza di comorbidità significative nella popolazione in studio. È comunque possibile che le pazienti donne con stenosi valvolare aortica, sebbene generalmente considerate fragili e a più alto rischio, presentino un outcome migliore dopo questa procedura, specie al confronto con il trattamento chirurgico. Saranno necessari, in futuro, studi randomizzati di confronto tra le due strategie per definire la strategia terapeutica più opportuna nelle donne con stenosi aortica severa a basso rischio.

RIASSUNTO

Razionale. Non è ancora chiaro il ruolo del sesso quale determinante prognostico dopo impianto transcattetero di protesi valvolare aortica (TAVI), in quanto i dati attualmente disponibili in letteratura sono scarsi e poco chiari. Scopo di questa survey è stato raccogliere ed analizzare dati di efficacia e sicurezza clinica in acuto e a 30 giorni in donne a rischio chirurgico alto o intermedio sottoposte a TAVI con dispositivi di ultima generazione in Campania.

Materiali e metodi. Tutti i centri di medio-alto volume per procedure di TAVI in Campania sono stati invitati a compilare un questionario online per raccogliere dati peri- e postprocedurali riguardanti pazienti di sesso femminile trattate tra gennaio e dicembre 2016.

Risultati. 331 donne (pari al 61% dell'intera popolazione trattata, età media di 83 ± 7 anni) sono state sottoposte a TAVI nei centri

campani coinvolti. Un'età >80 anni (72%), un elevato rischio chirurgico (63%) e la fragilità (55%) sono state le tre principali indicazioni alla scelta della TAVI. Il 95% delle procedure è stato eseguito mediante approccio transfemorale e in anestesia locale, il rimanente 5% (16 casi) è stato eseguito mediante approccio transapicale e transaortico. Le valvole impiantate più frequentemente sono state la Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) e la Medtronic Evolut R (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) (146, 44% e 132, 43% rispettivamente). Nei centri interrogati è stata riportata una permanenza ospedaliera media di 5.5 ± 1.1 giorni, 1.6 ± 0.37 dei quali in unità di terapia intensive cardiologica. La complicanza intraospedaliera più frequente è stata l'impianto di pacemaker (15%), seguita da complicanze vascolari pericolose per la vita nel 3%. L'endpoint composito VARC-2 a 30 giorni si è verificato nel 7% delle pazienti, la morte per tutte le cause nel 4% e l'ictus nell'1%.

Conclusioni. Questa survey, la prima rappresentativa dell'outcome della procedura TAVI nelle donne in Campania, conferma l'ottimo profilo di sicurezza e di efficacia di questa procedura, sia in pazienti ad alto che ad intermedio rischio chirurgico, favorito, verosimilmente, dall'utilizzo prevalente di valvole di nuova generazione e dal basso tasso di comorbidità in queste pazienti.

Parole chiave. Donne; Genere; Impianto transcattetero di valvola aortica; Stenosi aortica severa.

RINGRAZIAMENTI

A Paolo Calabrò, Professore di Cardiologia presso la Seconda Università di Napoli, e Gennaro Galasso, Professore di Cardiologia presso l'Università di Salerno, per il loro contributo scientifico.

APPENDICE

Hanno contribuito allo studio: Vittorio Ambrosini, Michele Capasso e Giannignazio Carbone, AORN G. Moscati, Avellino; Angelo Cioppa, Francesco Granata e Luigi Salemme, Casa di Cura Montevergine, Mercogliano (AV); Alfonso Alfieri e Giuseppe Mercone, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Francesco Cesaro, Seconda Università degli Studi di Napoli, Caserta; Fabio Capasso e Pietro Landino, Casa di Cura San Michele, Maddaloni (CE); Nicola Corcione, Paolo Ferraro e Stefano Messina, Clinica Pineta Grande, Castelvoturno (CE); Renato Maria Bianchi e Donato Tartaglione, Seconda Università degli Studi, Napoli; Plinio Cirillo, Università degli Studi "Federico II", Napoli; Amelia Focaccio e Gabriella Visconti, Clinica Mediterranea, Napoli; Giulio Bonzani e Orlando Piro, Cardiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli; Gaetano Esposito, Presidio Ospedaliero IOS Pomigliano d'Arco, Napoli; Antongiulio Maiorino, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno.

BIBLIOGRAFIA

1. Chieffo A, Petronio AS, Mehili J, et al. Acute and 30-day outcomes in women after TAVR: results from the WIN-TAVI (Women's International Transcatheter Aortic Valve Implantation) real-world registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1589-600.
2. Flaherty MP, Grubb KJ. Transcatheter aortic valve replacement: focus on sex-related differences in outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:95-101.
3. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:334-44.

4. Niglio T, Galasso G, Piccolo R, et al. New perspectives for transcatheter aortic valve implantation: more than a "simple" alternative to surgery. *Minerva Cardioangiol* 2014;62:193-203.
5. Conrotto F, D'Ascenzo F, Salizzoni S, et al. A gender based analysis of predictors of all cause death after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014;114:1269-74.
6. Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, et al. Different impact of sex on baseline characteristics and major periprocedural outcomes of transcatheter and surgical aortic valve interventions: results of the multicenter Italian OBSERVANT Registry. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1529-39.
7. Kodali S, Williams MR, Doshi D, et al. Sex-specific differences at presentation and outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164:377-84.
8. Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J* 1995;16:1410-9.
9. Galasso G, De Rosa R, Piscione F, et al. Myocardial expression of FOXO3a-Atrogin-1 pathway in human heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1290-6.

- 10.** White J, Doshi D, Williams M, et al. Sex-specific differences after transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients: an analysis from the PARTNER 2 randomized trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:B279-80.
- 11.** Conrotto F, D'Ascenzo F, Giordana F, et al. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol* 2014;113:529-34.
- 12.** Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017 Mar 15 [Epub ahead of print].
- 13.** Chandrasekhar J, Dangas G, Yu J, et al. Sex-based differences in outcomes with transcatheter aortic valve therapy: TVT registry from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2733-44.
- 14.** Gargiulo G, Valgimigli M. Terapia antitrombotica nei pazienti sottoposti a impianto transcateretere di valvola aortica. *G Ital Cardiol* 2016;17(6 Suppl 2):4S-10S.